

〈症例報告〉

成人発症の難治性胞巣型横紋筋肉腫に対する Vincristine Irinotecan Temozolomide 療法を用いた治療経験

佐野 史典¹⁾, 近藤 敏範¹⁾, 清水 里紗¹⁾, 西村 広健²⁾,
定平 吉都²⁾, 和田 秀穂¹⁾, 杉原 尚¹⁾

1) 川崎医科大学血液内科学,

2) 同 病理学 1

抄録 成人発症の胞巣型横紋筋肉腫は、まれであり、再発しやすく予後が悪いと言われている。さまざまな化学療法が試されているが効果的な報告は少ない。我々は、難治性胞巣型横紋筋肉腫に対して Vincristine Irinotecan Temozolomide (VITA) 療法を施行し、長期完全奏効 (Complete Response : CR) を維持している症例を経験したため報告する。症例は20歳代の男性で、トルコ鞍斜台に腫瘍を認め、摘出生検を施行し胞巣型横紋筋肉腫と診断された。残存腫瘍に対して放射線治療を施行し、CT 検査で病変の消失を確認した。術後3か月後に右頸部リンパ節腫大が出現し、リンパ節郭清術を施行した。その2か月後に左頸部リンパ節腫大が出現したため、Childrens Oncology Group ARST0431レジメン (VI 療法と VDC/IE 交代療法および VAC 療法によるブロックから構成される計54週間の治療) を施行し、PET/CT で FDG 集積の消失を確認し、CT でもリンパ節腫大病変は消失した。しかし、1年後に左頸部リンパ節腫大が再度出現。再発と判断し、VITA 療法を開始した。6コース施行し CT にて CR を確認した。以後、外来で経過観察中であり CR を維持している。難治性胞巣型横紋筋肉腫に対して VITA 療法は有用であると考えられ、治療法の選択枝の一つとして考慮すべきである。 doi:10.11482/KMJ-J44(1)27 (平成30年1月10日受理)

キーワード：胞巣型横紋筋肉腫, VITA 療法, テモゾロミド

緒言

横紋筋肉腫は未分化間葉細胞を発生母体とする軟部組織腫瘍で、体のあらゆる部位に発生しうる。小児では100万人に5人の頻度で発生する比較的まれな疾患であるが、成人においてはさらにまれで、明らかな発生頻度は報告されていない。病理組織学的には、主として小児に発生する胎児型、主として成人に発生する胞巣型、多形型に分類される。その中でも、胞巣型は再発しやすく、最も予後が悪いと言われて

いる^{1, 2)}。難治性胞巣型横紋筋肉腫に対して、さまざまな化学療法が試されているが、効果的な報告はなく、今回、長期完全奏効 (Complete Response : CR) がえられた VITA 療法を経験したため報告する。

症例

症例：20歳代、男性。

現病歴：20XX年8月初旬から左眼奥の痛みが出現。徐々に増強し、近医受診。頭部 MRI

別刷請求先
佐野 史典
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学血液内科学

電話：086 (462) 1111
ファックス：086 (464) 1194
Eメール：sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp

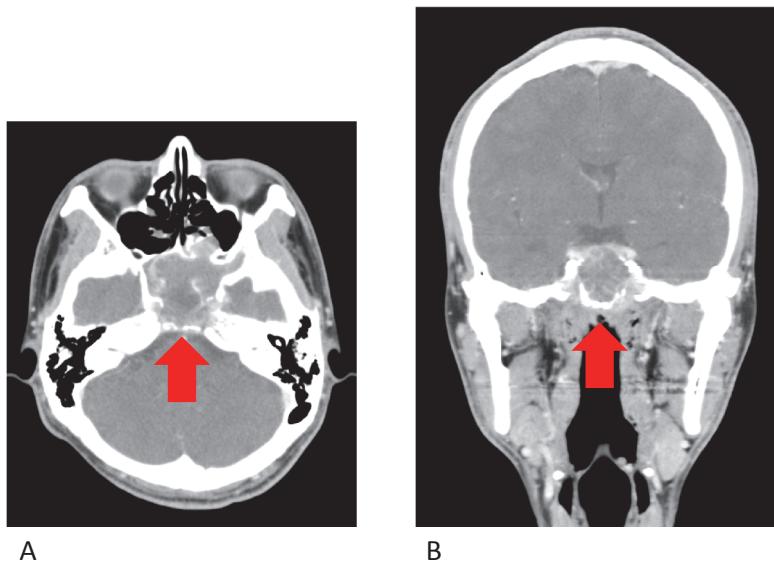


図1 頭部CT (A: axial 画像, B: coronal 画像)
蝶形骨洞から斜台に骨破壊性に最大径4 cmの腫瘍性病変を認めた。

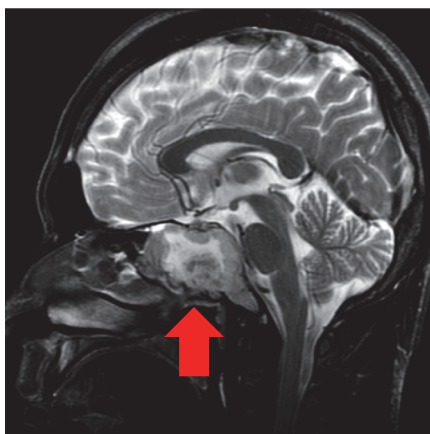


図2 頭部MRI: T2, sagittal 画像
トルコ鞍底は一部破壊していたが、頭蓋内進展は明らかではなかった。

検査で蝶形骨洞に腫瘍影を認め、精査目的に当院紹介受診。頭部CT, MRI 検査で、蝶形骨洞から斜台に骨破壊性に4 cm大の腫瘍性病変を認めた。トルコ鞍底は、一部破壊されていたが頭蓋内進展は認めなかった(図1, 図2)。診断目的に腫瘍の摘出生検を施行した。N/C比の大きな腫瘍細胞の増殖を認め、充実胞巣状に増殖し、特徴的な cleft like space を認めた。筋・

骨格筋分化に関連した desmin や myoD1 が陽性であった。以上から、胞巣型横紋筋肉腫と診断した(図3, 図4)。病期診断は、Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) グループによる治療前ステージ分類で3期、術後ステージ分類でⅢ期、横紋筋肉腫のリスク群分類で中間群であった。

治療については、診断目的に可能な限り摘出生検を施行し、術後残存病変に対して放射線照射(65Gy)施行。診断時のCT検査では認めていなかった左頸部リンパ節腫大が術後48日目で出現したため追加照射(57.6Gy)を施行し、同年10月のPET/CTでFDG集積の消失を確認した。CTでも蝶形骨洞には病変は認めず、リンパ節腫大病変も認めなかった。追加化学療法は希望されず外来で経過観察となった。しかし、20XX+1年1か月、右頸部リンパ節に再発し、リンパ節郭清術を施行し、画像上の消失を確認した。追加化学療法は希望されず経過観察となった。20XX+1年3か月、左頸部痛が出現しPET/CTで左頸部リンパ節に再発を確認した。Children's Oncology Group ARST0431 レジメン³⁾【54 weeks of therapy: blocks of

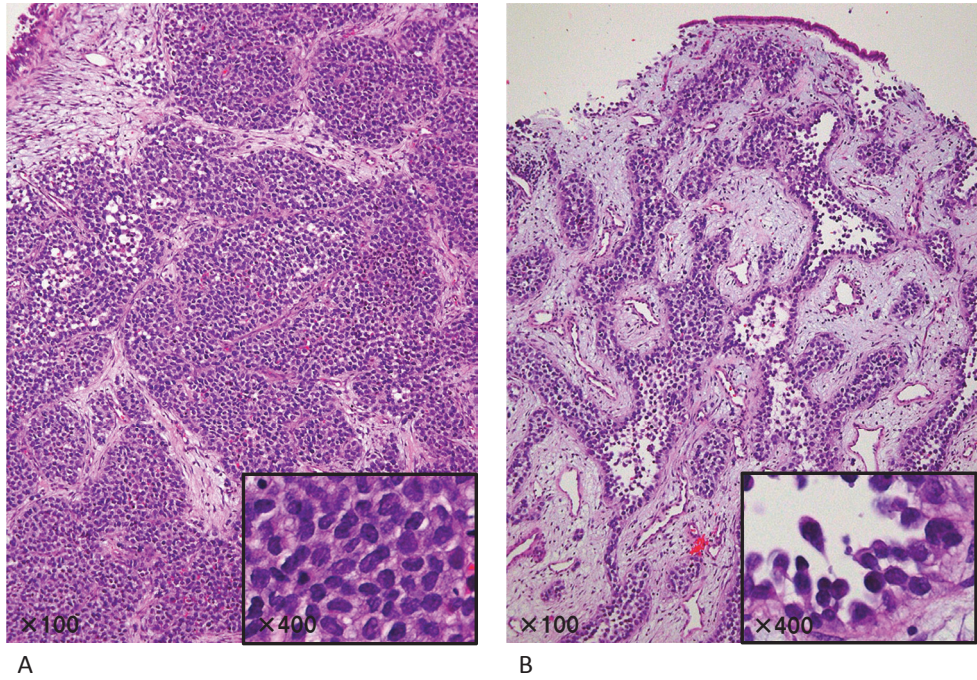


図3 手術摘出標本病理組織像 (HE 染色)
N/C 比の大きな腫瘍細胞の増殖を認め、充実胞巣状に増殖 (A) し、特徴的な cleft like space (B) を認めた。

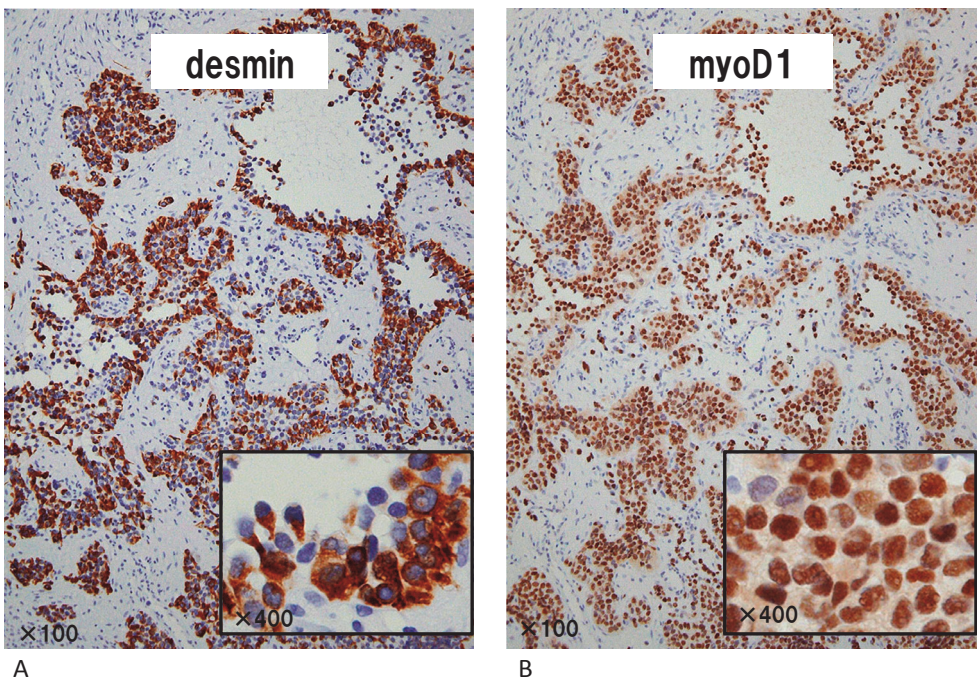


図4 手術摘出標本病理組織像 (A: desmin 染色, B: myoD1 染色)
筋・骨格筋分化に関連した desmin や myoD1 の陽性を認めた。

therapy with VI (weeks 1-6, 20-25, 47-52), interval compression with VDC/IE (weeks 7-19 and 26-34) and VAC (weeks 38-46), VDC: Vincristine + Doxorubicin + Cyclophosphamide, IE: Ifosfamide + Etoposide, VAC: Vincristine + actinomycin + Cyclophosphamide, VI: Vincristine + Irinotecan】を開始し、治療開始半年後の11月のPET/CTでFDG集積の消失を確認し、CTでもリンパ節腫大病変は消失した。これ以上の化学療法は希望されず経過観察となった。20XX+2年9か月、再度左頸部痛が出現し、PET/CTで左頸部リンパ節に再発を確認し(図5)、治療目的で入院となった。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：意識清明、体温36.6℃、血圧108/58mmHg、脈拍75回/分。左鎖骨上に2cm大で扁平な可動性の乏しい腫瘤を触知、呼吸音は良好。心音は整で、雑音なし。腹部は平坦で軟、腸蠕動音は正常。肝脾は触知せず。

治療経過：20XX+2年10か月から、Temozolomide

併用 Irinotecan, Temozolomide の combination chemotherapy である VITA 療法を選択し治療開始した。VITA 療法とは、Mixon らが報告した治療法²⁾であり、vincristine (1.5mg/m², MAX 2mg) IV Day 1, irinotecan (30mg/m², MAX 40mg/日) DIV Day 1～5, temozolomide (100mg/m², MAX 200mg) PO Day 1～5で、21日間毎に投与する治療法である(図6)。VITA 療法を4コース施行後のPET/CTで病変のFDG集積の消失を確認した(図7)。5コース施行後に、今回の再発部位に対して放射線療法50Gy 施行した。その後、VITA 療法を6コース目施行し、CTにてCRを確認した。VITA 療法による有害事象は、National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) ver2に従い評価し、Grade2の下痢、Grade3の好中球減少を認めた。下痢は経過観察で改善し、好中球減少に対してはG-CSF 製剤を投与し治療した。

以後は外来で経過観察し、初診時から6年、VITA 療法後4年と長期に再発することなく経過できている。

20XX+2年9か月

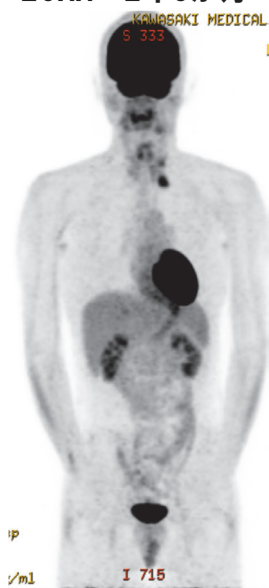


図5 PET/CT
左頸部リンパ節にFDG集積を認めた。

考 察

再発難治性横紋筋肉腫に対する治療法の代表的なものとして、carboplatin, epirubicin, vincristine (CEV) /ifosfamide, vincristine, etoposide (IVE) 療法, vinorelbine, cyclophosphamide (VNB/CYC) 療法, そして Vincristine, Irinotecan, Temozolomide (VITA) 療法が Winter らにより報

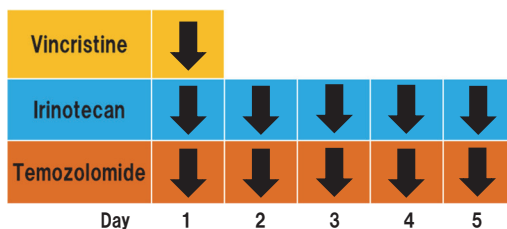


図6 VITA 療法²⁾

Vincristine (1.5mg/m², MAX 2mg) IV Day 1, Irinotecan (30mg/m², MAX 40mg/日) DIV Day 1～5, Temozolomide (100mg/m², MAX 200mg) PO Day 1～5で、21日間毎に投与。



図7 PET/CT

左頸部リンパ節のFDG集積は消失し、その他の部位への集積も認めなかった。

告されている⁴⁾。CEV/IVE療法は、Stevensらにより有用性が報告された6剤の化学療法の組み合わせである⁵⁾。Response rate (RR)は73.3%であり、VNB/CYC療法 (RR: 22.2%)やVITA療法 (RR: 42.9%)より優れている⁴⁾。しかし、敗血症、肺炎やifosfamideに関連した神経学的合併症などによる治療関連毒性での死亡例の報告や、2次性悪性腫瘍の発症の報告がある。VNB/CYC療法は、さまざまな肉腫に治療効果を示しているvinorelbineと腫瘍血管新生の阻害作用をもったcyclophosphamideを併用した治療法であり、横紋筋肉腫の中で、胞巣型に対してresponseがよいとされているが、RRは低い⁶⁾。VITA療法は、Vincristine Irinotecan Temozolomideのcombination chemotherapyである²⁾。PappoらによりIrinotecanとVincristine療法について報告されており、横紋筋肉腫に対してIrinotecanは臨床効果が高いことに加え、相乗効果を示すVincristineを併用した治療法であり、RRは70%で、副作用は、主に下痢や腹痛などの消化器

症状であり、Grade3~4のものは少ないと報告されていた⁷⁾。VITA療法は、そのVincristineとIrinotecanをキードラッグとして、作用機序の異なるTemozolomideを加えたcombination chemotherapyである^{8, 9)}。Temozolomideは、O-6位のグアニンのメチル化(アルキル化)により抗腫瘍効果を示す。そのメチル化がトポイソメラーゼ1を誘導することで、トポイソメラーゼ阻害剤であるIrinotecanの効果を高めるとの報告がされており、Temozolomideを併用することによる抗腫瘍効果の増加が認められる治療法である^{9, 10)}。CEV/IVE療法は、RRは高いが治療毒性が強く、VNB/CYC療法はRRが低いことから我々はVITA療法を選択し治療した。Mixonらの報告では、VAC療法と放射線治療の15か月後に再発し、VI療法12コース施行し画像上の消失を認めたが、その2か月後に再発した胞巣型横紋筋肉腫に対して、VITA療法が開始された。画像上病変は消失し、9コースを通じて病変が増悪することなく経過でき、良好なQOL (quality of life)を維持できていた。しかし、その後再増悪し、追加2コース施行したが効果乏しく、患者は死亡している²⁾。本症例ではVITA療法5コース後、地固め療法目的に放射線治療を施行し、その後6コースまで施行して終了した。VITA療法開始後、放射線治療を併用することにより4年以上CRを維持している。

結 語

VITA療法により4年以上CRを維持できた成人発症の胞巣型横紋筋肉腫を経験した。我々が検索したかぎり、本邦におけるVITA療法の報告はなく、再発胞巣型横紋筋肉腫には非常に有効な治療法であると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示

血液内科学教室、病理学教室1として、本論文発表内容に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはない。

引用文献

- 1) Sultan I, Ferrari A: Selecting multimodal therapy for rhabdomyosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 10: 1285-1301, 2010
- 2) Mixon BA, Eckrich MJ, Lowas S, Engel ME: Vincristine, irinotecan, and temozolomide for treatment of relapsed alveolar rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 35: e163-166, 2013
- 3) Weigel BJ, Lyden E, Anderson JR, Meyer WH, Parham DM, Rodeberg DA, Michalski JM, Hawkins DS, Arndt CA: Intensive Multiagent Therapy, Including Dose-Compressed Cycles of Ifosfamide/Etoposide and Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide, Irinotecan, and Radiation, in Patients With High-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 34: 117-122, 2016
- 4) Winter S, Fasola S, Brisse H, Mosseri V, Orbach D: Relapse after localized rhabdomyosarcoma: Evaluation of the efficacy of second-line chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 62: 1935-1941, 2015
- 5) Stevens MC, Rey A, Bouvet N *et al.*: Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* 23: 2618-2628, 2005
- 6) Minard-Colin V, Ichante JL, Nguyen L *et al.*: Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma--a report from the Société Française des Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). *Eur J Cancer* 48: 2409-2416, 2012
- 7) Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, Donaldson SS, Wiener E, Parham D, Crews KR, Houghton P, Meyer WH: Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 25: 362-369, 2007
- 8) McNall-Knapp RY, Williams CN, Reeves EN, Heideman RL, Meyer WH: Extended phase I evaluation of vincristine, irinotecan, temozolomide, and antibiotic in children with refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 54: 909-915, 2010
- 9) Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, Houghton PJ, Fuller CE, McCarville MB, Goldsby RE, Albritton K, Stewart CF, Santana VM: Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 10: 840-848, 2004
- 10) Patel VJ, Elion GB, Houghton PJ, Keir S, Pegg AE, Johnson SP, Dolan ME, Bigner DD, Friedman HS: Schedule-dependent activity of temozolomide plus CPT-11 against a human central nervous system tumor-derived xenograft. *Clin Cancer Res* 6: 4154-4157, 2000

〈Case Report〉

Treatment experience with Vincristine Irinotecan and Temozolomide to Adult relapsed Alveolar Rhabdomyosarcoma

Fuminori SANO¹⁾, Toshinori KONDO¹⁾, Risa SHIMIZU¹⁾, Hirotake NISHIMURA²⁾, Yoshito SADAHIRA²⁾, Hideho WADA¹⁾, Takashi SUGIHARA¹⁾

1) Department of Hematology, 2) Department of Pathology I, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Adult onset alveolar rhabdomyosarcoma is rare, but recurrence is common and prognosis is poor. Various types of chemotherapy regimens have been attempted, but few studies have reported information on efficacy. Here, we report our experience with a patient who received Vincristine Irinotecan Temozolomide (VITA) therapy and in whom long-term (complete response: CR) was maintained. The patient was a 20-year-old man who developed alveolar rhabdomyosarcoma in the clivus of the sella turcica. Following enucleation and postoperative radiotherapy, lesion disappeared by CT was achieved. However, right cervical lymphadenopathy was soon apparent, and a lymphadenectomy was performed. Because left cervical lymphadenopathy was apparent after 2 months, the Children's Oncology Group ARST0431 regimen (54 weeks of therapy: blocks of therapy with VI, interval compression with VDC/IE and VAC) was initiated, negative PET imaging and lesion disappeared by CT was achieved. However, reappearance of left cervical lymphadenopathy was noted after 1 year. Recurrence was diagnosed in the patient, and VITA therapy was initiated again. CR was achieved after 6 courses, and subsequent outpatient follow-up has revealed that CR has been maintained. Hence, VITA therapy may be useful for treatment-resistant alveolar rhabdomyosarcoma and should be considered as a treatment option. *(Accepted on January 10, 2018)*

Key words : Alveolar Rhabdomyosarcoma, VITA therapy, Temozolomide

Corresponding author

Fuminori Sano

Department of Hematology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1194

E-mail : sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp

